

**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 9/00, 9/20</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/55100</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Dezember 1998 (10.12.98)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/DE98/01589</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>5. Juni 1998 (05.06.98)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten:  <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <div>197 24 784.9</div> <div>5. Juni 1997 (05.06.97)</div> <div>DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <div>198 11 951.8</div> <div>13. März 1998 (13.03.98)</div> <div>DE</div> </div> </p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: <b>BODMEIER, Roland [DE/DE];</b> Ravenweg 18, D-14163 Berlin (DE).</p> <p>(74) Anwalt: <b>SCHUBERT, Klemens; Im Schönow Park 1E,</b> D-14167 Berlin (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.  Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/DE98/01589</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>5. Juni 1998 (05.06.98)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten:  <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <div>197 24 784.9</div> <div>5. Juni 1997 (05.06.97)</div> <div>DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <div>198 11 951.8</div> <div>13. März 1998 (13.03.98)</div> <div>DE</div> </div> </p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: <b>BODMEIER, Roland [DE/DE];</b> Ravenweg 18, D-14163 Berlin (DE).</p> <p>(74) Anwalt: <b>SCHUBERT, Klemens; Im Schönow Park 1E,</b> D-14167 Berlin (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.  Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/DE98/01589</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>5. Juni 1998 (05.06.98)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten:  <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <div>197 24 784.9</div> <div>5. Juni 1997 (05.06.97)</div> <div>DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <div>198 11 951.8</div> <div>13. März 1998 (13.03.98)</div> <div>DE</div> </div> </p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: <b>BODMEIER, Roland [DE/DE];</b> Ravenweg 18, D-14163 Berlin (DE).</p> <p>(74) Anwalt: <b>SCHUBERT, Klemens; Im Schönow Park 1E,</b> D-14167 Berlin (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.  Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: <b>MULTIPHASE SYSTEM</b></p> <p>(54) Bezeichnung: <b>MULTIPHASENSYSTEM</b></p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a preparation, comprising a carrier phase and at least one further phase which cannot be mixed with the carrier phase or only partially mixed therewith, wherein the change in ambient conditions alters the viscosity of the carrier phase. The invention also relates to a method for the production thereof and to particles and implants containing said preparations. The inventive preparations can contain various active substances with a delayed release action.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Beschrieben wird eine Zubereitung, umfassend eine Trägerphase und mindestens eine mit der Trägerphase nicht oder teilweise nicht mischbare weitere Phase, wobei sich bei der Veränderung der Umgebungsbedingungen die Viskosität der Trägerphase verändert sowie Verfahren zu deren Herstellung und diese Zubereitungen enthaltende Partikel und Implantate. Die Zubereitungen können verschiedenartige Wirkstoffe enthalten, welche retardiert freigesetzt werden.</p>				

11017 U.S. PTO

10/023427



12/12/01

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Multiphasensystem**

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zubereitung, umfassend eine Trägerphase und mindestens eine mit der Trägerphase nicht oder teilweise nicht mischbare weitere Phase, wobei sich bei der Veränderung der Umgebungsbedingungen die Viskosität der Trägerphase verändert.
- 10 Für die Behandlung bestimmter Krankheiten kann der Arzneistoff als Depotform parenteral appliziert werden. Dazu bieten sich neben klassischen Arzneiformen, wie z.B. öli-
- 15 gen Suspensionen, moderne Arzneiformen auf der Basis biokompatibler/bioabbaubarer Polymere an. Da die polymeren Träger fest sind, werden diese in entsprechende Implantate (Ein-Körper-System) oder Mikropartikel (multipartikuläre Systeme) verarbeitet und dann in den Körper durch Implantation oder Injektion eingebracht.
- 20 Zur Implantatherstellung wird der Arzneistoff mit dem Träger (z.B. ein Polymer) gemischt und dann in die gewünschte Implantatform (z.B. Zylinder, Pellet, Film, Faser), z.B. durch Extrusion oder Verpressen bei erhöhten Temperaturen gebracht. Solche festen Implantate werden
- 25 dann meist durch einen chirurgischen Eingriff oder durch Hohladeln mit großem Durchmesser in den Körper eingebracht.
- 30 Um solche chirurgischen Eingriffe bei Implantaten, die von Patienten meist unerwünscht sind, zu umgehen, können arzneistoffhaltige Mikropartikel verwendet werden. Suspensionen dieser Partikel können aus einer Spritze durch eine Injektionsnadel injiziert werden. Diese Mikropartikel werden außerhalb des Körpers durch verschiedene Verfahren wie z.B. Lösungsmittelverdampfungs- ("Solvent evaporation"-), organische Phasenseparations- oder Sprüh-
- 35

5 trocknungs-Verfahren hergestellt. In der zur Herstellung  
bioabbaubarer Mikropartikel häufig verwendeten Solvent-  
Evaporations-Methode wird z.B. ein Arzneistoff in einer  
Lösung eines bioabbaubaren Polymeren, wie z.B. Polymilch-  
säure, in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel  
(z.B. Dichlormethan) gelöst oder dispergiert. Diese arz-  
neistoffhaltige Polymerphase wird dann in eine äußere  
wässrige Phase zur Bildung wirkstoffhaltiger Polymertröpf-  
chen emulgiert. Die Mikropartikel werden nach Verdampfen  
10 des Lösungsmittels durch Erhärten des Polymeren erhalten  
und dann von der wässrigen Phase z.B. durch Filtration ab-  
getrennt und getrocknet.

15 Handelspräparate bioabbaubarer Mikropartikel (z.B. Deca-  
peptyl, Enantone) bestehen aus einem Trockenpulver der  
Mikropartikel und einem wässrigen Suspensionsvehikel. Auf-  
grund der hydrolytischen Instabilität der bioabbaubaren  
Polymeren werden die Mikropartikel und das wässrige Sus-  
pensionsvehikel getrennt, z.B. in Zweikammerspritzen oder  
20 in zwei Ampullen, aufbewahrt. Die Mikropartikel werden  
dann unmittelbar vor der Anwendung in dem wässrigen Sus-  
pensionsvehikel suspendiert und dann injiziert.

25 Die Herstellung dieser bioabbaubaren Partikelpräparate  
ist sehr aufwendig und muß unter sterilen oder asepti-  
schen Bedingungen erfolgen. Weiterhin sind die meisten  
Mikroverkapselungsverfahren nur schwer oder gar nicht auf  
den Produktionsmaßstab zu übertragen und abhängig von  
vielen Prozeß- und Formulierungsvariablen. Ferner kann  
30 die Suspendierung der Mikropartikel mit nachfolgender In-  
jektion mit Schwierigkeiten verbunden sein (z.B. Agglome-  
ration, Mikropartikelrückstände in der Spritze, Verstop-  
fen der Kanüle, etc.).

35 Neben den wasserunlöslichen Polymilchsäurederivaten und  
anderen wasserunlöslichen Polymeren können auch hydrophi-

- le Polymere als Trägermaterialien für Mikropartikel oder Implantate eingesetzt werden. Mikropartikel aus hydrophilen Polymeren (z.B. Polysaccharide wie Alginat oder Chitosan, Cellulosederivate, Protein-(Kollagen)-derivate) können z.B. durch Sprühtrocknung oder w/o-Emulsionsverfahren hergestellt werden, wobei die wirkstoffhaltige wäßrige Polymerlösung entweder sprühgetrocknet oder in eine äußere, ölige Phase emulgiert wird und die Partikel nach Entfernung des Wassers, Waschens, Filtration und Trocknung erhalten werden. Ähnlich wie die Verfahren zur Herstellung von Polymilchsäure-Mikropartikel sind auch die Mikroverkapselungsverfahren mit hydrophilen Polymeren sehr aufwendig.
- Um die Probleme bei der Herstellung und Anwendung von Implantaten und Mikropartikeln zu vermeiden, wurde eine Zubereitung bestehend aus einer arzneistoffhaltigen Polymerlösung entwickelt (US-PS 4,938,763). Dabei wird eine Polymilchsäure(derivat)lösung in den Körper, z.B. intramuskulär oder subcutan injiziert, ein Implantat bildet sich in-situ durch Ausfällen des Polymeren im Gewebe. Das Implantat wird also nicht außerhalb sondern erst innerhalb des Körpers gebildet. Die Polymerlösung muß durch eine Nadel injizierbar sein, darf also nicht zu viskos sein. Der Polymergehalt ist damit in erster Linie durch die Viskosität und nicht durch die Löslichkeit des Polymeren limitiert. Auch während der Injektion der Polymerlösung kann durch Ausfällung des Polymeren die Injektion der verbleibenden Polymerlösung negativ beeinflußt werden. Nachteile dieser Methode sind ferner die Verwendung hoher Lösungsmittelanteile mit entsprechender Toxizität oder Verträglichkeitsproblemen und, nach Injektion in das Weichgewebe, die etwas unkontrollierte Verhärtung des Polymeren mit nicht genau definierter Oberfläche des Implantats. Dies kann zu irreproduzierbaren Freisetzungsprofilen führen. Ferner kann der Wirkstoff vor der Ver-

härtung der Polymerlösung rasch freigesetzt werden. Dieser sogenannte "Burst-Effekt" ist meist unerwünscht.

5       Ferner wurden einige Systeme entwickelt, bei denen eine  
Verfestigung/Viskositätserhöhung wirkstoffhaltiger Polymerlösungen nach Applikation/Injektion in den Körper  
nicht durch Lösungsmitteldiffusion, sondern in erster Linie durch Temperatur- oder pH-Änderung oder durch bestimmte Substanzen (z.B. Ionen) hervorgerufen wird. Diese  
10       Systeme haben meist die gleichen Nachteile wie das im vorhergehenden Paragraphen beschriebene System.

15       Aufgabe der Erfindung ist die Schaffung von Zubereitungen, die einfach herzustellen sind, und die Vermeidung von Problemen, die bei der Entwicklung und Anwendung von Mikropartikeln und Implantaten, auch der beschriebenen in-situ Implantate, auftreten.

20       Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß eine Zubereitung, umfassend eine Trägerphase und mindestens eine mit der Trägerphase nicht oder teilweise nicht mischbare weitere Phase, zur Verfügung gestellt wird, wobei sich bei der Veränderung der Umgebungsbedingungen die Viskosität der Trägerphase verändert, vorzugsweise erhöht.

25       Erfindungsgemäß ist vorgesehen, daß die Zubereitung aus einer Dispersion einer inneren Trägerphase und einer mit der Trägerphase nicht mischbaren oder teilweise nicht mischbaren äußeren zweiten Phase besteht, sich nach Veränderung der Umgebungsbedingungen Partikel bilden, sich  
30       nach Veränderung der Umgebungsbedingungen ein Implantat bildet, die Veränderung der Umgebungsbedingungen eine Konzentrierung des Trägermaterials in der Trägerphase hervorruft, die Veränderung der Umgebungsbedingungen eine  
35       Ausfällung des Trägermaterials hervorruft, die Veränderung der Umgebungsbedingungen eine Wegdiffusion des Lö-

sungsmittels aus der Trägerphase hervorruft, die Veränderung der Umgebungsbedingungen durch Kontakt der Zubereitung mit Körperbestandteilen hervorgerufen ist, die Veränderung der Umgebungsbedingungen eine Temperaturänderung ist, die Veränderung der Umgebungsbedingungen eine Temperaturerhöhung ist, die Veränderung der Umgebungsbedingungen eine pH-Änderung ist, die Veränderung der Umgebungsbedingungen durch am Applikationsort vorhandene Substanzen hervorgerufen ist, die Veränderung der Umgebungsbedingungen eine Veränderung der Ionenstärke oder -art ist, die Veränderung der Umgebungsbedingungen eine Kombination von zwei oder mehreren Umgebungsbedingungen ist, sie durch Hochdruckhomogenisierung hergestellt ist, die Teilchengröße der Trägerphase überwiegend kleiner als 100 µm ist, vorzugsweise kleiner als 20 µm ist, die Teilchengröße der Trägerphase überwiegend im kolloidalen Bereich liegt, sie kurz vor der Applikation hergestellt wird, die Trägerphase und die zweite Phase entweder getrennt oder in Kontakt, aber in nicht oder in nur teilweise dispergiertem Zustand aufbewahrt sind, das Trägermaterial ein wasserunlösliches Polymer ist, das Trägermaterial ein in wäßrigen Flüssigkeiten lösliches Polymer ist, das Trägermaterial ein wasserlösliches Polymer ist, das Trägermaterial ein Cellulose- oder Acrylatderivat ist, das Trägermaterial ein biokompatibles und/oder bioabbaubares Polymer ist, das Trägermaterial Polylaktid oder ein Polylaktid-derivat ist, das Trägermaterial ein Polysaccharid ist, das Trägermaterial ein Protein ist, das Trägermaterial ein Lipid ist, die Trägerphase aus einer Kombination von Trägermaterialien besteht, das Trägermaterial in der Trägerphase gelöst und/oder dispergiert vorliegt, die Trägerphase aus einer Trägerschmelze besteht. Erfindungsgemäß ist ferner vorgesehen, daß die erfindungsgemäße Zubereitung weiterhin mindestens einen Wirkstoff umfaßt, der Wirkstoff ein Arzneistoff ist, der Wirkstoff ein Peptid- oder Proteinarzneistoff ist, der Wirkstoff in der

Trägerphase gelöst, dispergiert, suspendiert oder emulgiert ist, der Wirkstoff zusätzlich oder ausschließlich in den anderen Phasen vorliegt.

- 5 Erfindungsgemäß ist es ferner, daß die Trägerphase Wasser oder ein organisches Lösemittel, wie Ethanol, Aceton, Butanol, Ethylformat, Pentanol, n- oder i-Propanol, Tetrahydrofuran, Triethylcitrat, Triacetin, Propylenglykol, Glycerol, Polyethylenglykol, Aceton, Ethylacetat, 10 Methylacetat, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, N-Methyl-2-Pyrrolidon oder eine Mischung aus zwei oder mehreren der oben genannten Lösemittel enthält, die zweite Phase mit wäßrigen Flüssigkeiten vollständig, teilweise oder nicht mischbar ist, 15 die Zubereitung eine dritte Phase umfaßt, die Trägerphase und die zweite Phase mit der weiteren dritten Phase gemischt sind, die zweite Phase mit der dritten Phase nicht oder nur teilweise mischbar ist, die dritte Phase vollständig, teilweise oder nicht mit wäßrigen Flüssigkeiten 20 mischbar ist, die zweite Phase natürliche, halbsynthetische oder synthetische Fette, Öle oder Wachse, wie Baumwollensaatöl, Sojaöl, Saffloröl, hydriertes Erdnußöl, Olivenöl, Rizinusöl, Triglyceridgemische (wie Miglyol), Silikonöl, Isopropylmyristat, Ethyloleat, Paraffine, Glycerol, Propylenglycol oder Polyethylenglycol oder 25 Mischungen aus zwei oder mehreren der oben genannten Stoffe umfaßt, die zweite Phase mit wäßrigen Flüssigkeiten mischbar ist.
- 30 Es ist ferner vorgesehen, daß die Zubereitung viskositätserhöhende Substanzen enthält, sie thixotropes Fließverhalten aufweist, sie Stabilisatoren enthält, sie Freigaberegulatoren enthält, sie Substanzen enthält, welche die Verweildauer am Applikationsort verändert, sie bioadhäsive Materialien enthält, sie Penetrationsverbesserer 35 enthält.



Die erfindungsgemäße Zubereitung bewirkt, daß der Wirkstoff am Applikationsort verzögert freigegeben wird oder daß eine anfängliche, rasche Freigabe des Wirkstoffes am Applikationsort vermieden wird.

Bei der erfindungsgemäßen Zubereitung ist der Applikationsort lebendes oder totes biologisches Gewebe.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung ist zur zur parenteralen, peroralen, subcutanen, rectalen, buccalen, vaginalen, nasalen, lokalen, sublingualen, peridontalen oder transdermalen Anwendung vorgesehen. Dabei wird die Zubereitung erfindungsgemäß in Körperöffnungen eingebracht.

Die Zubereitung kann erfindungsgemäß in Form einer Kapsel vorliegen.

Eine erfindungsgemäße Zubereitung ist z.B. eine Dispersion bestehend aus einer inneren wirkstoffhaltigen Trägerphase und einer äußeren, zweiten Phase.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung, wobei man eine Mischung einer flüssigen Trägerphase und einer zweiten Phase herstellt und diese Mischung in einen lebenden Körper einbringt und Partikel bildet.

Erfindungsgemäß ist es, daß die Trägerphase mit der zweiten Phase nicht oder nur teilweise mischbar ist und eine Dispersion bildet, daß die Trägerphase die innere Phase dieser Dispersion ist und Partikel bildet, daß man die Zubereitung durch Hochdruckhomogenisierung herstellt, daß man die Zubereitung unter Erwärmen herstellt, daß die Teilchengröße der Trägerphase kleiner als 200 µm ist, daß

die Teilchengröße der Trägerphase im kolloidalen Bereich liegt, daß man die Zubereitung kurz vor dem Einbringen in den Körper aus der Trägerphase und der äußeren Phase herstellt, daß man die Trägerphase und die äußere Phase getrennt voneinander aufbewahrt, daß man die Trägerphase und die äußere Phase in einer Zweikammerspritze aufbewahrt, daß man die Trägerphase und die äußere Phase in Kontakt, aber in nicht oder nur teilweise dispergiertem Zustand aufbewahrt, daß der Träger in der Trägerphase gelöst vorliegt, daß das Trägermaterial ein wasserunlösliches Polymer ist, daß das Trägermaterial ein Cellulosederivat ist, daß das Trägermaterial ein Acrylatderivat ist, daß das Trägermaterial ein biokompatibles oder ein bioabbaubares Polymer ist, daß das Trägermaterial ein Polylaktid oder ein Polylaktid-Glykolidcopolymer ist, daß das Lösungsmittel für den Träger ein organisches Lösungsmittel ist, daß man ein Lösungsmittelgemisch verwendet, daß das Lösungsmittel mit Wasser mischbar ist oder daß die zweite Phase mit Wasser nicht oder nur teilweise mischbar ist.

Erfindungsgemäß ist es ferner, daß die zweite Phase natürliche, halbsynthetische oder synthetische Fette, Öle oder Wachse enthält, daß die zweite Phase mit Wasser mischbar ist, daß man übliche Hilfsstoffe zusetzt, daß man der Zubereitung viskositätserhöhende Substanzen zusetzt, daß die Zubereitung thixotropes Fließverhalten zeigt, daß man der Zubereitung Stabilisatoren zusetzt, daß man der Zubereitung Freigaberegulatoren zusetzt.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist ein Verfahren, wobei man der Zubereitung Wirkstoffe beigibt, man den Wirkstoff in der Trägerphase löst, dispergiert, suspendiert oder emulgiert, der Wirkstoff auch in der äußeren Phase vorliegt, der Wirkstoff ein Peptid- oder Proteinarzneistoff ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Partikel, erhältlich durch das Einbringen einer erfindungsgemäßen Zubereitung am Applikationsort. Die Partikel werden daher nicht separat durch aufwendige Mikroverkapselungsverfahren hergestellt und kurz vor der Anwendung suspendiert und in den Körper eingebracht, sondern die Partikel bilden sich in-situ nach Einbringen der Zubereitung in den Körper aus der inneren Trägerphase. Der Sammelbegriff "Partikel" wird für Pellets, Mikro- und Nanopartikel verwendet. Partikel können auch aus Agglomeraten kleinerer Partikel bestehen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Implantat, erhältlich durch das Einbringen einer erfindungsgemäßen Zubereitung am Applikationsort. Dieses Implantat wird vorteilhafterweise in ein lebendes Gewebe durch eine Injektion eingebracht, wobei durch die Viskositätsänderung der Zubereitung ein Implantat gebildet wird. Dieses Implantat enthält dann vorteilhafterweise beispielsweise Arzneistoffe, welche dann über einen längeren Zeitraum hin an das Gewebe abgegeben werden. Ein Implantat kann sich z.B. durch teilweises Zusammenfließen der Trägerphase bilden.

Erfindungsgemäß ist es, daß die Veränderung der Umgebungsbedingungen eine Konzentrierung des Trägermaterials in der Trägerphase, eine Ausfällung des Trägermaterials, eine Wegdiffusion des Lösungsmittels aus der Trägerphase, ein Kontakt der Trägerphase mit Umgebungsbestandteilen, eine Temperaturänderung, eine Änderung des pH-Wertes, eine Änderung der Ionenstärke, das Einbringen der Zubereitung am Applikationsort oder eine Kombination von zwei oder mehrerer der genannten Umgebungsbedingungen ist.

Im Falle einer Temperaturerhöhung kann zum Beispiel die innere Trägerphase nach Einbringen in den Körper durch

- Erwärmen auf Körpertemperatur von einem Sol- in den Gel- Zustand umgewandelt und damit verfestigt werden. Dabei können auch Hilfsstoffe eingearbeitet werden, die die Verfestigung beschleunigen oder verzögern. Die Zubereitung kann dazu auch kurz vor der Applikation erwärmt werden. Ferner kann die Viskositätsveränderung der Trägerphase durch pH-Änderung oder durch am Applikationsort vorhandenen Substanzen, z.B. Ionen, hervorgerufen werden.
- 10 Zum Beispiel kann eine wirkstoffhaltige Dispersion, bestehend aus einer inneren Trägerphase und einer zweiten, äußeren Phase (z.B. ein Öl), hergestellt und in den Körper eingebracht werden. Es kommt dann zu einer Verfestigung der inneren Phase, z.B. durch Lösungsmitteldiffusion in die Umgebung oder Eindiffusion von Körperflüssigkeiten, oder durch Änderung der Temperatur, des pH-Wertes oder der Ionenstärke. Die Dispersion kann z.B. im Falle von bioabbaubaren Polymeren i.m. oder s.c. injiziert werden, im Falle peroraler Anwendung kann die flüssige Dispersion in Kapseln abgefüllt werden. Im Kontakt mit Körperflüssigkeiten kann sich die innere Phase verfestigen und z.B. Partikel bilden.
- 25 Die Trägerphase wird bevorzugt in überwiegend flüssiger/halbfester und nicht in fester Form wie im Falle von Mikropartikeln oder Implantaten in den Körper eingebracht. Die trägerhaltige Phase der Zubereitung verfestigt sich dann im Körper, der Wirkstoff kann dann verzögert freigesetzt werden. Bei dieser Methode handelt es sich praktisch um die Herstellung einer Dispersion/Emulsion. Die aufwendige Herstellung von Mikropartikeln oder Implantaten und die Resuspendierung der Partikel vor der Applikation entfallen.
- 35 Die Zubereitungen können durch dem Fachmann bekannte Verfahren aus der Trägerphase, der zweiten und eventuell der

5 dritten Phase hergestellt werden. Die Herstellung flüssiger oder halbfester Zubereitungen fällt in den Bereich klassischer pharmazeutisch-technologischer Verfahrenstechniken. Die Teilchengröße und Teilchengrößenverteilung der inneren Phase und damit auch indirekt der verfein-  
10 stigten Partikel kann z.B. besonders durch die Art und Intensität des Emulgierverfahrens beeinflusst werden. Neben dem Emulgierverfahren beeinflussen natürlich auch noch andere Parameter die Teilchengröße, z.B. die Auswahl des Emulgators bzw. des Emulgatorkomplexes, und die Viskosität der inneren und äußeren Phase. Dispersionen mit kleinerer Teilchengröße (z.B. kolloidaler Teilchengrößenbereich) können z.B. durch Hochdruckhomogenisierung erhalten werden. Die Zubereitungen können auch unter Erwärmen oder durch Phasenumkehr hergestellt werden.

20 Die Zubereitung kann auch erst kurz vor der Anwendung hergestellt werden. Die einzelnen Phasen oder auch einzelne Bestandteile (z.B. Wirkstoff) können voneinander getrennt oder teilweise getrennt aufbewahrt werden, z.B. in einer Zweikammerspritze oder in speziellen Behältnissen, die ein effizientes Mischen der Phasen erlauben. Dies ist vor allem bei Systemen mit physikalischen oder chemischen Stabilitätsproblemen vorteilhaft.

25 Vorteilhafterweise ist das Trägermaterial der Trägerphase ein wasserunlösliches Polymer, ein in wässrigen Flüssigkeiten lösliches Polymer oder ein wasserlösliches Polymer synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Ursprungs. Dazu zählen Cellulosederivate (z.B. Celluloseacetat, Ethylcellulose, Celluloseacetatphthalat), Acrylatderivate (z.B. Eudragite, Poly(methylmethacrylat), Cyanoacrylate) und auch biokompatible und bioabbaubare Polymere wie Polyanhydride, Polyester, Polyorthoester, Polyurethane, Polycarbonate, Polyphosphazene und Polyacetale. Wichtig dabei sind Polyester wie Polylaktid, Poly-

glykolid, Polycaprolacton, Polyhydroxybutyrat-oder valerat. Ferner können auch Polysaccharide wie Na Alginate, Chitosan oder Chitin oder Proteine verwendet werden. Es können selbstverständlich auch Kombinationen der Trägermaterialien oder Co- oder Terpolymere verwendet werden. Als Trägermaterialien eignen sich auch Lipide.

Erfindungsgemäß ist, daß das Trägermaterial in der Trägerphase gelöst, geschmolzen oder auch dispergiert vorliegt. Meist ist das Trägermaterial für die durch Veränderung der Umgebungsbedingungen hervorgerufene Viskositätsveränderung verantwortlich.

Erfindungsgemäß kann auch vorgesehen sein, daß das Trägermaterial selbst die Trägerphase ist. Dabei hat das Trägermaterial selbst eine halbfeste Konsistenz. Ein Zusatz von Lösemitteln unterbleibt dann erfindungsgemäß.

Die maximal verwendbare Trägerkonzentration hängt dabei überwiegend von der Viskosität der Trägerphase und der Intensität des Dispergiergerätes ab. Obwohl die Trägerphase alleine, z.B. zur parenteralen Injektion, nicht ausreichend fließfähig ist, kann durch ihre erfindungsgemäße Einarbeitung in die äußere fließfähige Phase eine injizierbare Zubereitung erhalten werden. Es können daher im Vergleich zu injizierbaren Polymerlösungen wesentlich höher konzentrierte Polymerlösungen und damit weniger Lösungsmittel verwendet werden.

Ganz besonders bevorzugt ist es, daß die erfindungsgemäße Zubereitung weiterhin mindestens einen Wirkstoff umfaßt. Zu den Wirkstoffen zählen nieder- und höhermolekulare Arzneistoffe (z.B. auch Peptide, Proteine, Oligonucleotide) zur human- und veterinärmedizinischen Anwendung und Substanzen, die in der Landwirtschaft, im Haushalt, in der Nahrungsmittel-, kosmetischen und chemischen Indu-

strie und anderen Industriezweigen genutzt werden. Vorteilhafterweise ist der Wirkstoff in der Trägerphase gelöst. Erfindungsgemäß bevorzugt ist aber auch, daß der Wirkstoff in der Trägerphase dispergiert, suspendiert oder emulgiert ist. Erfindungsgemäß vorteilhaft ist es ferner, daß der Wirkstoff zusätzlich oder ausschließlich in den anderen Phasen vorliegt. Zum Beispiel kann ein Teil des Wirkstoffes der äußeren Phase, z.B. zum Erzielen einer Initialdosis, beigegeben werden. Selbstverständlich können auch Kombinationen von Wirkstoffen verwendet werden.

Vorteilhaft ist es ferner, daß die Trägerphase Wasser oder ein organisches Lösemittel, wie Ethanol, Aceton, Butanol, Ethylformat, Pentanol, n- oder i-Propanol, Tetrahydrofuran, Triethylcitrat, Triacetin, Propylenglykol, Glycerol, Polyethylenglykol, Aceton, Ethylacetat, Methylacetat, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, N-Methyl-2-Pyrrolidon oder eine Mischung aus zwei oder mehreren der oben genannten Lösemittel umfaßt. Es bieten sich vor allem auch Lösungsmittel aus der „Draft guideline of the international conference on harmonization on impurities - residual solvents“ an. Es können auch Lösungsmittelgemische verwendet werden, ausgewählt z.B. nach Lösungsmittelqualität für das Polymer oder Mischbarkeit mit wäßrigen und öligen Phasen. Durch die Lösungsmittelauswahl kann z.B. die Mischbarkeit der Trägerflüssigkeit mit Körperflüssigkeiten, der äußeren Phase und die Verfestigung der Trägerphase beeinflusst werden. Die Viskosität der Trägerphase kann durch den Träger (z.B. Molmasse, Konzentration etc.) und auch das Lösungsmittel beeinflusst werden. Der Verfestigungsgrad kann durch die Auswahl des Polymeren, des Lösungsmittels und der äußeren Phase beeinflusst werden.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß die zweite Phase vollständig, teilweise oder nicht mit wäßrigen Flüssigkeiten mischbar ist.

- 5      Erfindungsgemäß vorteilhaft ist es, daß die zweite Phase natürliche, halbsynthetische oder synthetische Fette, Öle oder Wachse, wie Baumwollensaatöl, Sojaöl, Saffloröl, hydriertes Erdnußöl, Olivenöl, Rizinusöl, Triglyceridgemische (wie Miglyol), Silikonöl, Isopropylmyristat, Ethylo-
- 10      leat, Paraffine, Glycerol, Propylenglycol oder Polyethylenglycol oder Mischungen aus zwei oder mehreren der oben genannten Stoffe umfaßt.

- 15      Erfindungsgemäß ist es, daß die Zubereitung eine dritte Phase umfaßt. Bevorzugt ist es dabei, daß die Trägerphase und die zweite Phase mit der weiteren dritten Phase gemischt sind. Erfindungsgemäß bevorzugt ist es ferner, daß die zweite Phase mit der dritten Phase nicht oder nur teilweise mischbar ist. Weiterhin erfindungsgemäß bevor-
- 20      zugt ist es, daß die dritte Phase vollständig, teilweise oder nicht mit wäßrigen Flüssigkeiten mischbar ist. Verschiedene Variationen von multidispersen Systemen sind daher möglich.

- 25      Insbesondere bevorzugt sind erfindungsgemäße Zubereitungen, bei denen mindestens eine der Phasen viskositätserhöhende Substanzen, Stabilisatoren, Freigaberegulatoren, die Verweildauer am Anwendungsort verlängernde oder verkürzende Substanzen, bioadhäsive Materialien, Penetrationsverbesserer, die Wirkstofffreigabe verzögernde, beschleunigende, verhindernde oder eine anfängliche, rasche Freigabe des Wirkstoffes vermeidende Substanzen oder beliebige Kombinationen der oben genannten Substanzen enthält.



Der Zubereitung können viskositätserhöhende Stoffe, z.B. Fettsäuresalze mehrwertiger Kationen, Polymere, Siliciumderivate oder höherschmelzende Lipide beigegeben werden. Das Fließverhalten der äußeren Phase kann auch durch Zusätze verändert werden, z.B. kann eine Phase gebildet werden, bei der es während der Injektion zur einer Verringerung und im Ruhestand zu einer Erhöhung der Viskosität kommt (thixotropes Fließverhalten).

10 Zur Herstellung der Dispersion können Stabilisatoren, wie z.B. Emulgatoren notwendig sein. Zu den Emulgatoren zählen unter anderem Polyethylenglykol-fettsäureester, -fettsäureether, -sorbitanfettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Partialfettsäureester mehrwertiger Alkohole oder  
15 Zucker, Lecithine und Poloxamere.

Die Verweildauer der Zubereitung am Applikationsort kann durch entsprechende Substanzen, z.B. bioadhäsive Materialien verlängert werden. Diese Substanzen können sowohl  
20 der Trägerphase und/oder den anderen Phasen zugesetzt werden. Ferner können Penetrationsverbesserer zugegeben werden, die Wirkstoffresorption verbessern.

Die Wirkstofffreisetzung kann unter anderem durch den  
25 Dispersitätsgrad, die Wirkstoffbeladung, das Polymer, die Polymerkonzentration, und die Molmasse des Polymeren beeinflusst werden. Ferner können auch Freigaberegulatoren, wie z.B. hydrophile oder lipophile Stoffe anorganischer, organischer oder polymerer Natur mit eingearbeitet werden.  
30 Ein besonderer Vorteil der Zubereitung ist, daß im Vergleich zu wirkstoffhaltigen Polymerphasen, die in-situ ein Implantat bilden, eine anfängliche, rasche Freigabe des Wirkstoffes am Applikationsort vermieden wird. Die wirkstoffhaltige Trägerphase stellt die innere Phase der  
35 Zubereitung dar und ist daher nach der Applikation über-

wiegend nicht sofort in Kontakt mit dem umgebenden Körper.

5 Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß der Applikationsort lebendes oder totes biologisches Gewebe ist.

10 Die erfindungsgemäße Zubereitung ist vorteilhafterweise zur parenteralen, peroralen, subcutanen, rectalen, buccalen, vaginalen, lokalen, sublingualen, peridontalen oder transdermalen Anwendung bestimmt.

15 Auch bei der peroralen Applikation gewinnen multipartikuläre Systeme in Form von Pellets oder Mikro-/Nanopartikel im Vergleich zu sogenannten "single-unit"-Systemen wie Tabletten oder Kapseln immer mehr an Bedeutung. Neben der parenteralen Applikation können die Zubereitungen daher vor allem auch peroral, aber auch in verschiedenen Körperöffnungen (z.B. rektal, vaginal oder peridontal) angewendet werden. Zur Herstellung der fertigen Darreichungsform können die erfindungsgemäßen Zubereitungen z.B. in  
20 eine Spritze oder in eine Ampulle abgefüllt werden oder in eine Kapsel gefüllt werden.

25 Neben der Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitungen auf pharmazeutischem Gebiet, können die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch auf anderen Gebieten verwendet werden, wo ein Wirkstoff über einen längeren Zeitraum in vorherbestimmter Weise an die Umgebung abgegeben werden soll. Derartige Systeme können beispielsweise Langzeitdünger, Schädlingsbekämpfungsmittel oder Lockstoffe für die Pflege von Pflanzen sein. Der Begriff Umgebungsbedingung und  
30 Applikationsort ist erfindungsgemäß weit gefaßt und nicht auf die Anwendung im medizinischen Bereich beschränkt.

35 Durch die nachfolgenden Beispiele wird die Erfindung erläutert, soll dadurch jedoch nicht eingeschränkt werden.

Beispiel 1

5 Poly(d,l-lactid) (Resomer-203, Boehringer Ingelheim) wird  
in Dimethylsulfoxid (DMSO) und PEG 400 und Tween 80 ge-  
löst. Aluminium stearat (2%) wird in Erdnußöl unter Er-  
wärmen eingearbeitet, anschließend wird die Temperatur  
gesenkt und Span 80 zugemischt. Diese Polymerphase wird  
10 in die zweite Phase zur Bildung einer Emulsion einemul-  
giert. Alternativ zu DMSO kann auch N-Methyl-2-Pyrrolidon  
als Lösungsmittel verwendet werden.

Beispiel 2

15 Poly(d,l-lactid) (Resomer-203, Boehringer Ingelheim) wird  
in Triethylcitrat und Tween 80 (3%, bezogen auf die inne-  
re Phase) gelöst. Diese Polymerphase wird in Glycerol zur  
Bildung der Dispersion einemulgiert.

20 Beispiel 3

Poly(oxyethylen-oxypropylen) (Lutrol F 127 (BASF)) wird  
in Wasser gelöst (>20% m/m) und in die äußere Erdnußölpha-  
se emulgiert. Bei Temperaturerhöhung auf 37 °C kommt es  
25 zu einer Erhöhung der Viskosität der inneren Phase.

Beispiel 4

30 Chitosan wird in saurem, wäßrigem Milieu oder ein Chito-  
sansalz (z.B. Chitosanglutamat) wird in Wasser gelöst.  
Diese Lösung wird in die äußere Ölphase emulgiert. In  
Kontakt mit Puffer pH 7,4 kommt es zum Ausfällen von Chi-  
tosan.

35

## Patentansprüche

- 5      1. Zubereitung, umfassend eine Trägerphase und mindestens eine mit der Trägerphase nicht oder teilweise nicht mischbare weitere Phase, wobei sich bei der Veränderung der Umgebungsbedingungen die Viskosität der Trägerphase verändert.
- 10     2. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einer Dispersion einer inneren Trägerphase und einer mit der Trägerphase nicht mischbaren oder teilweise nicht mischbaren äußeren zweiten Phase besteht.
- 15     3. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sich nach Veränderung der Umgebungsbedingungen Partikel bilden.
- 20     4. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sich nach Veränderung der Umgebungsbedingungen ein Implantat bildet.
- 25     5. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Veränderung der Umgebungsbedingungen eine Konzentrierung des Trägermaterials in der Trägerphase hervorruft.
- 30     6. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Veränderung der Umgebungsbedingungen eine Ausfällung des Trägermaterials hervorruft.
- 35     7. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Verän-

derung der Umgebungsbedingungen eine Wegdiffusion des Lösungsmittels aus der Trägerphase hervorruft.

- 5        8. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Veränderung der Umgebungsbedingungen durch Kontakt der Zubereitung mit Körperbestandteilen hervorgerufen ist.
- 10      9. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Veränderung der Umgebungsbedingungen eine Temperaturänderung ist.
- 15      10. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Veränderung der Umgebungsbedingungen eine Temperaturerhöhung ist.
- 20      11. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Veränderung der Umgebungsbedingungen eine pH-Änderung ist.
- 25      12. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Veränderung der Umgebungsbedingungen durch am Applikationsort vorhandene Substanzen hervorgerufen ist.
- 30      13. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Veränderung der Umgebungsbedingungen eine Veränderung der Ionenstärke oder - art ist.
- 35      14. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Veränderung der Umgebungsbedingungen eine Kombination von zwei oder mehreren Umgebungsbedingungen ist.

- 5 15. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Hochdruckhomogenisierung hergestellt ist.
- 10 16. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchengröße der Trägerphase überwiegend kleiner als 100 µm ist.
- 15 17. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchengröße der Trägerphase überwiegend kleiner als 20 µm ist.
- 20 18. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchengröße der Trägerphase überwiegend im kolloidalen Bereich liegt.
- 25 19. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie kurz vor der Applikation hergestellt wird.
- 30 20. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerphase und die zweite Phase entweder getrennt oder in Kontakt, aber in nicht oder in nur teilweise dispergiertem Zustand aufbewahrt sind.
21. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein wasserunlösliches Polymer ist.
- 35 22. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trä-

germaterial ein in wäßrigen Flüssigkeiten lösliches Polymer ist.

- 5 23. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein wasserlösliches Polymer ist.
- 10 24. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein Cellulose- oder Acrylatderivat ist.
- 15 25. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein biokompatibles und/oder bioabbaubares Polymer ist.
- 20 26. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial Polylaktid oder ein Polylaktid-derivat ist.
- 25 27. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein Polysaccharid ist.
- 30 28. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein Protein ist.
- 30 29. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein Lipid ist.
- 35 30. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Träger-

gerphase aus einer Kombination von Trägermaterialien besteht.

- 5        31. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial in der Trägerphase gelöst und/oder dispergiert vorliegt oder die Trägerphase selbst bildet.
- 10       32. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerphase aus einer Trägerschmelze besteht.
- 15       33. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß diese weiterhin mindestens einen Wirkstoff umfaßt.
- 20       34. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Arzneistoff ist.
35. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Peptid- oder Proteinarzneistoff ist.
- 25       36. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in der Trägerphase gelöst ist.
- 30       37. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in der Trägerphase dispergiert, suspendiert oder emulgiert ist.
- 35       38. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirk-



stoff zusätzlich oder ausschließlich in den anderen Phasen vorliegt.

- 5        39. Zubereitung nach mindestens einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerphase Wasser oder ein organisches Lösemittel, wie Ethanol, Aceton, Butanol, Ethylformat, Pentanol, n- oder i-Propanol, Tetrahydrofuran, Triethylcitrat, Triacetin, Propylenglykol, Glycerol, Polyethylenglykol, 10        Aceton, Ethylacetat, Methylacetat, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, N-Methyl-2-Pyrrolidon oder eine Mischung aus zwei oder mehreren der oben genannten Lösemittel enthält.
- 15       40. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Phase mit wäßrigen Flüssigkeiten vollständig, teilweise oder nicht mischbar ist.
- 20       41. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine dritte Phase umfaßt.
- 25       42. Zubereitung nach Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerphase und die zweite Phase mit der weiteren dritten Phase gemischt sind.
- 30       43. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Phase mit der dritten Phase nicht oder nur teilweise mischbar ist.
- 35       44. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die dritte Phase vollständig, teilweise oder nicht mit wäßrigen Flüssigkeiten mischbar ist.

- 5 45. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Phase natürliche, halbsynthetische oder synthetische Fette, Öle oder Wachse, wie Baumwollensaatöl, Sojaöl, Saffloröl, hydriertes Erdnußöl, Olivenöl, Rizinusöl, Triglyceridgemische (wie Miglyol), Silikonöl, Isopropylmyristat, Ethyloleat, Paraffine, Glycerol, Propylenglycol oder Polyethylenglycol oder Mischungen aus  
10 zwei oder mehreren der oben genannten Stoffe umfaßt.
- 15 46. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Phase mit wäßrigen Flüssigkeiten mischbar ist.
- 20 47. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie viskositätserhöhende Substanzen enthält.
- 25 48. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie thixotropes Fließverhalten aufweist.
- 30 49. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Stabilisatoren enthält.
- 35 50. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Freigaberegulatoren enthält.
51. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Substanzen enthält, welche die Verweildauer am Applikationsort verändert.

52. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie bioadhäsive Materialien enthält.
- 5 53. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Penetrationsverbesserer enthält.
- 10 54. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff am Applikationsort verzögert freigegeben wird.
- 15 55. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine anfängliche, rasche Freigabe des Wirkstoffes am Applikationsort vermieden wird.
- 20 56. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Applikationsort lebendes oder totes biologisches Gewebe ist.
- 25 57. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur parenteralen, peroralen, subcutanen, rectalen, buccalen, vaginalen, nasalen, lokalen, sublingualen, peridontalen oder transdermalen Anwendung.
- 30 58. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur Einbringung in Körperöffnungen.
- 35 59. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die sie in Form einer Kapsel vorliegt.

- 5 60. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Mischung einer flüssigen Trägerphase und einer zweiten Phase herstellt und diese Mischung in einen lebenden Körper einbringt und Partikel bildet.
- 10 61. Verfahren nach Anspruch 60, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerphase mit der zweiten Phase nicht oder nur teilweise mischbar ist und eine Dispersion bildet.
- 15 62. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 61, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerphase die innere Phase dieser Dispersion ist und Partikel bildet.
- 20 63. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 62, dadurch gekennzeichnet, daß man die Zubereitung durch Hochdruckhomogenisierung herstellt.
- 25 64. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 63, dadurch gekennzeichnet, daß man die Zubereitung unter Erwärmen herstellt.
- 30 65. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 64, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchengröße der Trägerphase kleiner als 200 µm ist.
66. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 65, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchengröße der Trägerphase im kolloidalen Bereich liegt.
- 35 67. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 66, dadurch gekennzeichnet, daß man

die Zubereitung kurz vor dem Einbringen in den Körper aus der Trägerphase und der äußeren Phase herstellt.

- 5        68. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 67, dadurch gekennzeichnet, daß man die Trägerphase und die äußere Phase getrennt voneinander aufbewahrt.
- 10       69. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 68, dadurch gekennzeichnet, daß man die Trägerphase und die äußere Phase in einer Zweikammerspritze aufbewahrt.
- 15       70. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 69, dadurch gekennzeichnet, daß man die Trägerphase und die äußere Phase in Kontakt, aber in nicht oder nur teilweise dispergiertem Zustand aufbewahrt.
- 20       71. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 70, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger in der Trägerphase gelöst vorliegt.
- 25       72. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 71, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein wasserunlösliches Polymer ist.
- 30       73. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 72, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein Cellulosederivat ist.
- 35       74. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 73, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein Acrylatderivat ist.

- 5 75. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 74, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein biokompatibles oder ein bioabbaubares Polymer ist.
- 10 76. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 75, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial Polylaktid oder ein Polylaktid-Glykolidcopolymer ist.
- 15 77. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 76, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel für den Träger ein organisches Lösungsmittel ist.
- 20 78. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 77, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Lösungsmittelgemisch verwendet.
- 25 79. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 78, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel mit Wasser mischbar ist.
- 30 80. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 79, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Phase mit Wasser nicht oder nur teilweise mischbar ist.
- 35 81. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 80, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Phase natürliche, halbsynthetische oder synthetische Fette, Öle oder Wachse enthält.
82. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 81, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Phase mit Wasser mischbar ist.

- 5 83. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 82, dadurch gekennzeichnet, daß man übliche Hilfsstoffe zusetzt.
84. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 83, dadurch gekennzeichnet, daß man der Zubereitung viskositätserhöhende Substanzen zusetzt.
- 10 85. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 84, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung thixotropes Fließverhalten zeigt.
- 15 86. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 85, dadurch gekennzeichnet, daß man der Zubereitung Stabilisatoren zusetzt.
- 20 87. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 86, dadurch gekennzeichnet, daß man der Zubereitung Freigaberegulatoren zusetzt.
- 25 88. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 87, dadurch gekennzeichnet, daß man der Zubereitung Wirkstoffe beigibt.
- 30 89. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 88, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff in der Trägerphase löst.
- 35 90. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 89, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff in der Trägerphase dispergiert, suspendiert oder emulgiert.

91. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 60 bis 90, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff auch in der äußeren Phase vorliegt.
- 5 92. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Peptid- oder Proteinarzneistoff ist.
- 10 93. Partikel, erhältlich durch das Einbringen einer Zubereitung nach Anspruch 1 am Applikationsort.
94. Implantat, erhältlich durch das Einbringen einer Zubereitung nach Anspruch 1 am Applikationsort.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/01589

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/00 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	<p>WO 96 39995 A (SOUTHERN BIOSYSTEMS INC) 19 December 1996</p> <p>see the whole document --- -/--</p>	<p>1-14, 19-31, 33-44, 46-52, 54-58, 60-62, 64-68, 71-79, 82-94</p>

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 November 1998

Date of mailing of the international search report

20/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Fischer, W

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No

PCT/DE 98/01589

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	US 5 340 849 A (COWSAR DONALD R ET AL) 23 August 1994  see the whole document ---	1-14, 19-31, 33-44, 46-52, 54-58, 60-62, 64-68, 71-79, 82-94
X,Y	US 4 938 763 A (COWSAR DONALD R ET AL) 3 July 1990  see the whole document ---	1-14, 19-31, 33-44, 46-52, 54-58, 60-62, 64-68, 71-79, 82-94
X,Y	US 5 278 202 A (COWSAR DONALD R ET AL) 11 January 1994  see the whole document ---	1-4, 19-31, 33-44, 46-52, 54-58, 60-62, 64-68, 71-79, 82-94
X,Y, L	DE 41 22 591 C (BODMEIER, ROLAND) 18 February 1993  "L": KATEGORIE L, WEIL DAS DOKUMENT DIE RECHTSBESTÄNDIGKEIT DES UNIONS-PRIORITÄTSANSPRUCHS IN FRAGE STELLT see the whole document ---  -/--	1-14, 19-31, 33-44, 46-52, 54-58, 60-62, 64-68, 71-79, 82-94

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/01589

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X, Y	US 5 733 950 A (COWSAR DONALD R ET AL) 31 March 1998  see the whole document -----	1-14, 19-31, 33-44, 46-52, 54-58, 60-62, 64-68, 71-79, 82-94
P, X, Y	US 5 747 058 A (HOLL RICHARD J ET AL) 5 May 1998  see the whole document -----	1-14, 19-31, 33-44, 46-52, 54-58, 60-62, 64-68, 71-79, 82-94

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 98/01589

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9639995 A	19-12-1996	US 5747058 A	05-05-1998
		AU 6273196 A	30-12-1996
		CA 2222567 A	19-12-1996
		CN 1192131 A	02-09-1998
US 5340849 A	23-08-1994	US 4938763 A	03-07-1990
		US 5278201 A	11-01-1994
		US 5739176 A	14-04-1998
		US 5725491 A	10-03-1998
		US 5632727 A	27-05-1997
		US 5733950 A	31-03-1998
		AT 151257 T	15-04-1997
		AU 4501789 A	01-05-1990
		AU 5067793 A	17-02-1994
		DE 68927956 D	15-05-1997
		DE 68927956 T	17-07-1997
		DK 57291 A	03-06-1991
		EP 0436667 A	17-07-1991
		EP 0773034 A	14-05-1997
		IL 91850 A	30-03-1995
		IL 107393 A	29-06-1995
		JP 4503163 T	11-06-1992
		WO 9003768 A	19-04-1990
		US 5278202 A	11-01-1994
US 4938763 A	03-07-1990	AT 151257 T	15-04-1997
		AU 4501789 A	01-05-1990
		AU 5067793 A	17-02-1994
		DE 68927956 D	15-05-1997
		DE 68927956 T	17-07-1997
		DK 57291 A	03-06-1991
		EP 0436667 A	17-07-1991
		EP 0773034 A	14-05-1997
		IL 91850 A	30-03-1995
		IL 107393 A	29-06-1995
		JP 4503163 T	11-06-1992
		WO 9003768 A	19-04-1990
		US 5739176 A	14-04-1998
		US 5725491 A	10-03-1998
		US 5632727 A	27-05-1997

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 98/01589

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4938763 A		US 5278201 A	11-01-1994
		US 5733950 A	31-03-1998
		US 5340849 A	23-08-1994
		US 5278202 A	11-01-1994
US 5278202 A	11-01-1994	US 4938763 A	03-07-1990
		US 5278201 A	11-01-1994
		AT 151257 T	15-04-1997
		AU 4501789 A	01-05-1990
		AU 5067793 A	17-02-1994
		DE 68927956 D	15-05-1997
		DE 68927956 T	17-07-1997
		DK 57291 A	03-06-1991
		EP 0436667 A	17-07-1991
		EP 0773034 A	14-05-1997
		IL 91850 A	30-03-1995
		IL 107393 A	29-06-1995
		JP 4503163 T	11-06-1992
		WO 9003768 A	19-04-1990
		US 5739176 A	14-04-1998
		US 5725491 A	10-03-1998
		US 5632727 A	27-05-1997
		US 5733950 A	31-03-1998
		US 5340849 A	23-08-1994
DE 4122591 C	18-02-1993	NONE	
US 5733950 A	31-03-1998	US 5739176 A	14-04-1998
		US 5340849 A	23-08-1994
		US 5278201 A	11-01-1994
		US 4938763 A	03-07-1990
		US 5725491 A	10-03-1998
		US 5632727 A	27-05-1997
		US 5278202 A	11-01-1994
		AT 151257 T	15-04-1997
		AU 4501789 A	01-05-1990
		AU 5067793 A	17-02-1994
		DE 68927956 D	15-05-1997
		DE 68927956 T	17-07-1997
		DK 57291 A	03-06-1991

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 98/01589

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5733950 A		EP 0436667 A	17-07-1991
		EP 0773034 A	14-05-1997
		IL 91850 A	30-03-1995
		IL 107393 A	29-06-1995
		JP 4503163 T	11-06-1992
		WO 9003768 A	19-04-1990
US 5747058 A	05-05-1998	AU 6273196 A	30-12-1996
		CA 2222567 A	19-12-1996
		CN 1192131 A	02-09-1998
		WO 9639995 A	19-12-1996

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01589

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/00 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, Y	WO 96 39995 A (SOUTHERN BIOSYSTEMS INC) 19. Dezember 1996  siehe das ganze Dokument --- -/--	1-14, 19-31, 33-44, 46-52, 54-58, 60-62, 64-68, 71-79, 82-94

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. November 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20/11/1998

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fischer, W

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01589

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,Y	US 5 340 849 A (COWSAR DONALD R ET AL) 23. August 1994  siehe das ganze Dokument ---	1-14, 19-31, 33-44, 46-52, 54-58, 60-62, 64-68, 71-79, 82-94
X,Y	US 4 938 763 A (COWSAR DONALD R ET AL) 3. Juli 1990  siehe das ganze Dokument ---	1-14, 19-31, 33-44, 46-52, 54-58, 60-62, 64-68, 71-79, 82-94
X,Y	US 5 278 202 A (COWSAR DONALD R ET AL) 11. Januar 1994  siehe das ganze Dokument ---	1-4, 19-31, 33-44, 46-52, 54-58, 60-62, 64-68, 71-79, 82-94
X,Y, L	DE 41 22 591 C (BODMEIER, ROLAND) 18. Februar 1993  "L": KATEGORIE L, WEIL DAS DOKUMENT DIE RECHTSBESTÄNDIGKEIT DES UNIONS-PRIORITÄTSANSPRUCHS IN FRAGE STELLT siehe das ganze Dokument ---  -/--	1-14, 19-31, 33-44, 46-52, 54-58, 60-62, 64-68, 71-79, 82-94

1



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01589

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X, Y	US 5 733 950 A (COWSAR DONALD R ET AL) 31. März 1998  siehe das ganze Dokument -----	1-14, 19-31, 33-44, 46-52, 54-58, 60-62, 64-68, 71-79, 82-94
P, X, Y	US 5 747 058 A (HOLL RICHARD J ET AL) 5. Mai 1998  siehe das ganze Dokument -----	1-14, 19-31, 33-44, 46-52, 54-58, 60-62, 64-68, 71-79, 82-94

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01589

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9639995 A	19-12-1996	US 5747058 A	05-05-1998
		AU 6273196 A	30-12-1996
		CA 2222567 A	19-12-1996
		CN 1192131 A	02-09-1998
US 5340849 A	23-08-1994	US 4938763 A	03-07-1990
		US 5278201 A	11-01-1994
		US 5739176 A	14-04-1998
		US 5725491 A	10-03-1998
		US 5632727 A	27-05-1997
		US 5733950 A	31-03-1998
		AT 151257 T	15-04-1997
		AU 4501789 A	01-05-1990
		AU 5067793 A	17-02-1994
		DE 68927956 D	15-05-1997
		DE 68927956 T	17-07-1997
		DK 57291 A	03-06-1991
		EP 0436667 A	17-07-1991
		EP 0773034 A	14-05-1997
		IL 91850 A	30-03-1995
		IL 107393 A	29-06-1995
		JP 4503163 T	11-06-1992
		WO 9003768 A	19-04-1990
		US 5278202 A	11-01-1994
US 4938763 A	03-07-1990	AT 151257 T	15-04-1997
		AU 4501789 A	01-05-1990
		AU 5067793 A	17-02-1994
		DE 68927956 D	15-05-1997
		DE 68927956 T	17-07-1997
		DK 57291 A	03-06-1991
		EP 0436667 A	17-07-1991
		EP 0773034 A	14-05-1997
		IL 91850 A	30-03-1995
		IL 107393 A	29-06-1995
		JP 4503163 T	11-06-1992
		WO 9003768 A	19-04-1990
		US 5739176 A	14-04-1998
		US 5725491 A	10-03-1998
		US 5632727 A	27-05-1997

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE 98/01589

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4938763 A		US 5278201 A	11-01-1994
		US 5733950 A	31-03-1998
		US 5340849 A	23-08-1994
		US 5278202 A	11-01-1994
US 5278202 A	11-01-1994	US 4938763 A	03-07-1990
		US 5278201 A	11-01-1994
		AT 151257 T	15-04-1997
		AU 4501789 A	01-05-1990
		AU 5067793 A	17-02-1994
		DE 68927956 D	15-05-1997
		DE 68927956 T	17-07-1997
		DK 57291 A	03-06-1991
		EP 0436667 A	17-07-1991
		EP 0773034 A	14-05-1997
		IL 91850 A	30-03-1995
		IL 107393 A	29-06-1995
		JP 4503163 T	11-06-1992
		WO 9003768 A	19-04-1990
		US 5739176 A	14-04-1998
		US 5725491 A	10-03-1998
		US 5632727 A	27-05-1997
		US 5733950 A	31-03-1998
		US 5340849 A	23-08-1994
DE 4122591 C	18-02-1993	KEINE	
US 5733950 A	31-03-1998	US 5739176 A	14-04-1998
		US 5340849 A	23-08-1994
		US 5278201 A	11-01-1994
		US 4938763 A	03-07-1990
		US 5725491 A	10-03-1998
		US 5632727 A	27-05-1997
		US 5278202 A	11-01-1994
		AT 151257 T	15-04-1997
		AU 4501789 A	01-05-1990
		AU 5067793 A	17-02-1994
		DE 68927956 D	15-05-1997
		DE 68927956 T	17-07-1997
		DK 57291 A	03-06-1991

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01589

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5733950     A		EP    0436667 A	17-07-1991
		EP    0773034 A	14-05-1997
		IL       91850 A	30-03-1995
		IL    107393 A	29-06-1995
		JP    4503163 T	11-06-1992
		WO    9003768 A	19-04-1990
<hr/>			
US 5747058     A	05-05-1998	AU    6273196 A	30-12-1996
		CA    2222567 A	19-12-1996
		CN    1192131 A	02-09-1998
		WO    9639995 A	19-12-1996
<hr/>			